

Thesis

GIESSEN

1966

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. Th. v. Uexküll

Untersuchungen des Galaktosestoffwechsels bei Patienten mit juveniler Katarakt

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von
Klaus/Cramer
aus Wiesbaden

Gießen 1966

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. Th. v. Uexküll

Untersuchungen des Galaktosestoffwechsels
bei Patienten mit juveniler Katarakt

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von
Klaus Cramer
aus Wiesbaden

Gießen 1966

Dekan: Prof. Dr. H.-D. Cremer

Referent: Prof. Dr. Th. v. Uexküll

Korreferent: Prof. Dr. Cüppers

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Januar 1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	4
2. Klinik der Galaktosestoffwechselstörung	5
3. Laboruntersuchungen	8
4. Diagnose der Galaktosestoffwechselstörung	10
5. Differentialdiagnose der Galaktosestoffwechselstörung	11
6. Therapie der Galaktosestoffwechselstörung	12
7. Prognose der Galaktosestoffwechselstörung	14
8. Pathologie der Galaktosestoffwechselstörung	15
9. Biochemie der Galaktosestoffwechselstörung	18
10. Erbgang der Galaktosestoffwechselstörung	24
11. Pathogenese des Galaktosestars	25
12. Eigene Untersuchungen	27
a) Auswahl der Patienten	28
b) Methodik	30
c) Prinzip	30
d) Durchführung	30
e) Lösungen	32
13. Ergebnisse der klinischen , biochemischen und statistischen Untersuchungen	34
14. Diskussion	47
15. Zusammenfassung	50
16. Literatur	51

1. EINLEITUNG

Die Forschungen auf dem Gebiet der biochemischen Genetik haben uns in den letzten Jahren grundlegende Einblicke in die Organisation der lebenden Substanz vermittelt (5, 14, 27, 76).

So ordnet STICH jede angeborene Stoffwechselkrankheit in Anlehnung an HSIA einer der folgenden Gruppen zu (27, 32).

I) Störungen der molekularen Struktur.

Hierbei handelt es sich um die fehlerhafte Synthese bestimmter Moleküle, wie sie zum Beispiel bei den Hämoglobinanomalien gefunden wird.

II) Störungen der molekularen Synthese.

In diese Gruppen fallen jene Stoffwechselstörungen, die sich durch einen Mangel an bestimmten Proteinen auszeichnen. So fehlen beispielsweise bei den verschiedenen Hämophiliearten die entsprechenden Blutgerinnungsfaktoren.

III) Störungen der molekularen Funktion.

Hier findet sich ein Enzymdefekt und alle diese Störungen fallen nach GARROD unter den Begriff der klassischen "inborn errors of metabolism" (24). In diesen Formenkreis läßt sich die Galaktosämie einordnen.

Nach SCHREIER ist die Galaktosämie definiert als "eine angeborene Stoffwechselstörung, welche durch die spezifische Unfähigkeit ausgelöst ist, Galaktose in normaler Weise umzusetzen" (59).

Das Krankheitsbild wurde erstmals 1908 von REUSS beschrieben. Es handelte sich um ein acht Monate altes Kind mit Marasmus, Leberzirrhose und Melliturie. Die Zuckerausscheidung verschwand, als das Kind milchfrei ernährt wurde (57). GÖPPERT wies 1917 auf das gehäufte familiäre Auftreten der Krankheit hin und brachte die Galaktoseausscheidung im Urin mit der Verabreichung von Milchzucker in Zusammenhang (26). Im Jahre 1956 fanden KALCKAR und Mitarbeiter in dem Mangel der Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase die Ursache dieser enzymatischen Störung (42).

2. KLINIK DER GALAKTOSESTOFFWECHSELSTÖRUNG

Nach BELL wurden in der Literatur bis 1950 achtzehn Fälle beschrieben (6). SCHREIER berichtet 1963 von 150 näher studierten Fällen. Davon wurden fünf Anomalieträger in den letzten Jahren in der Universitätsklinik Heidelberg behandelt (59). In England beobachtete SCHWARZ von 1952 - 1958 55 Fälle. Er rechnet mit einem Fall von Galaktosämie auf 70 000 Menschen.

Dies entspricht einer Genhäufigkeit von 1:268 (65).

Trotz der relativen Seltenheit erlangt die Krankheit doch eine klinische Bedeutung, da die Patienten bei frühzeitiger Diagnose und rechtzeitig einsetzender Therapie ohne Schaden überleben und sich normal entwickeln (60).

Heute unterscheidet man bei der Galaktoseintoleranz drei Schweregrade: eine schwere, eine leichte und eine abortive Form.

I) Die schwere Form der Galaktosämie (28, 29, 48, 59, 60, 69, 71). Die Säuglinge sind bei der Geburt unauffällig. Mit Beginn der Milchzufuhr treten in den ersten Lebenstagen Erbrechen und Durchfall auf. Die Kinder zeigen eine Trinkunlust und verweigern bald jegliche Nahrungsaufnahme. Sie nehmen rasch an Gewicht ab und wirken benommen. Der Neugeborenenikterus nimmt an Intensität zu. Es wird eine Temperaturerhöhung beobachtet, die weder durch Sulfonamide oder Antibiotika beeinflussbar ist. Der Muskeltonus ist herabgesetzt. Die Leber ist vergrößert, ihre Konsistenz vermehrt. Sehr bald zeigen sich die Zeichen einer Leberdekompensation. Es entwickeln sich Aszites und generalisierte Ödeme. Als Folge der Hypoprothrombinämie tritt eine hämorrhagische Diathese auf.

Aus der Abatmung von Methylmercaptan und Dimethylsulfid resultiert der Foetor hepaticus. Der Urinbefund deckt

eine Störung der Nierenfunktion auf. Überleben die Säuglinge einige Zeit, so treten in einem hohen Prozentsatz Katarakte auf. Wird das Krankheitsbild nicht rechtzeitig erkannt und entsprechend behandelt, so erfolgt der Exitus letalis in den ersten Lebenswochen.

II) Die leichte Form der Galaktosämie (28, 48, 59, 60). Hierbei entwickeln sich die Symptome langsamer. Infolge mangelnder Gewichtszunahme und häufigen Erbrechens werden die Säuglinge meist erst nach einigen Monaten zum Arzt gebracht. Es finden sich dann oft eine Dystrophie, hepatomegalie, oft splenomegalie und Katarakt. Auch fällt ein Zurückbleiben der psychomotorischen Entwicklung auf.

III) Die abortive Form der Galaktosämie (28, 48, 59). Die Patienten sind im allgemeinen klinisch gesund. In manchen Fällen besteht eine leichte hepatomegalie oder eine Verminderung der Intelligenz. Andere Patienten weisen Katarakte auf. In der Anamnese finden sich häufige gastrointestinale Störungen während der Kindheit und oft eine Abneigung gegen jede Form von Milch und deren Produkte. Die Galaktosebelastungsproben fallen immer positiv aus.

Bei der klinisch manifesten Form der Galaktosämie können interkurrente Infekte und Blutungen als tödliche Komplikationen auftreten (25, 67). Auch wurden in seltenen Fällen hypoglykämische Krämpfe gesehen (40). Ebenso selten, und nicht einmal sicher von zufälligen Begleiterkrankungen abgrenzbar, wurden gangränöse Veränderungen an den Füßen (16, 55), und seborrhoische Dermatiden (8) beobachtet.

3. LABORUNTERSUCHUNGEN

Bei den Laboruntersuchungen fallen im Urin die Reduktionsproben auf Zucker positiv aus, sofern die Patienten Galaktose in irgendeiner Form zu sich nehmen. Dagegen fallen die enzymatischen Zuckernachweismethoden, welche mit Glukoseoxydase arbeiten (Glukotest, Clinistix, u.a.), negativ aus (59). Als äußerst empfindliche und spezifische Methode zum Galaktosenachweis wird die Zuckerchromatographie des Urins angegeben (60). In seltenen Fällen wird auch Glukose ausgeschieden (20). Ferner besteht eine leichte Proteinurie. HOLZEL sieht die Hyperaminoazidurie als Charakteristikum der Galaktosämie an. Sie soll durch die angestauten nephrotoxisch wirkenden Abbauprodukte des Galaktosestoffwechsels entstehen. Hauptsächlich werden Glykokoll, Alanin, Threonin, Serin

und Leucin ausgeschieden. Ferner lassen sich noch folgende Aminosäuren im Harn nachweisen: Cystin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Tyrosin, Phenylalanin, Valin, Methionin, Histidin, Arginin und Lysin. Außerdem finden sich noch Alpha-amino-buttersäure, Beta-amino-isobutylsäure und Methylhistidin im Urin (28, 60). Nach Galaktosebelastung fanden LINDEMANN und Mitarbeiter eine vermehrte Magnesium- und Kalziumausscheidung und eine verminderte Kaliumausscheidung (47). Im Nüchternblut ist die Galaktosekonzentration nur mäßig erhöht, jedoch steigt sie nach Milchezufuhr stark an. Die Nüchternglukosekonzentration ist erniedrigt (59, 60). Es wird angenommen, daß hierbei Galaktose-1-Phosphat das entsprechende Phosphorsäurederivat der Glukose von seinen Enzymhaftpunkten verdrängt (42). Es fehlt jedoch das sonst recht sichere Zeichen des Glukosemangels, nämlich die Ketonämie (60). Nicht selten beobachtet man eine Anämie. Als Ursache wird von SCHREIER eine gesteigerte Hämolyse diskutiert. Die Serumlabilitätsproben sind meist pathologisch verändert. Bilirubin und alkalische Phosphatase sind häufig erhöht, die Cholesterinester vermindert. Infolge häufigen Erbrechens kann es zu Hypochlorämie und Hypokaliämie mit Absinken der Alkalireserve und später auch eine Erniedrigung des pH-Wertes des Blutes kommen. Die Prothrombinzeit ist fast stets verlängert (59).

4. DIAGNOSE DER GALAKTOSESTOFFWECHSELSTÖRUNG

Bei der Diagnosestellung ist zu bedenken, daß die geschilderten Laborbefunde nur Hinweise, nicht jedoch beweisend für das Krankheitsbild der Galaktosämie sind. So muß auch die Galaktosekonzentration im Nüchternblut kritisch beurteilt werden, denn im Anschluß an eine Milchmahlzeit steigt auch bei normalen Kindern die Galaktosekonzentration bis auf einen Wert von 40 mg% an (59).

Neben unspezifischen Untersuchungen wurden spezielle Methoden zur Diagnosestellung entwickelt:

Nach Galaktosebelastung von 1,25 - 1,75 g Galaktose/kg Körpergewicht finden sich bei den Galaktosämiekranken in 4 Std.-Sammelurin bis zu 75% der zugeführten Galaktose. Der Gesunde scheidet nach der gleichen Belastung in der selben Zeit nicht mehr als 3 g Galaktose aus. Im Blut steigen die Galaktosewerte nach der Belastung eines Galaktosämiekranken bis auf einen Wert von 350 mg% und sinken erst nach 6 Std. wieder auf den Nüchternwert ab (59). Bei Gesunden wird eine Blutgalaktosekonzentration von 40 mg% nicht überschritten (74).

SCHWARZ zieht zur Diagnose die Galaktose-1-Phosphat-Bestimmung in den Erythrozyten heran. Normalerweise finden sich in 1 ml Blutzellen 1,0 - 14,0 Gamma Galaktose-1-Phosphat. Bei den Galaktosämiepatienten häuft sich Galaktose-1-Phosphat in den Zellen an. Es werden

Werte bis zu 400 Gamma beobachtet (62).

Heute ist es möglich, sofort nach der Geburt die Galaktose-1-Phosphat-Konzentration im Nabelvenenblut zu bestimmen (64).

Da beim gesunden Neugeborenen die Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase schon in normaler Aktivität in den Erythrozyten vorhanden ist (7), kann man durch Bestimmung dieses Fermentes die Galaktoseintoleranz aufdecken (1, 62, 63).

EGGERMONT nutzt die Tatsache, dass Erythrozyten von Galaktosämiepatienten radioaktiv markierte Galaktose nicht zu $^{14}\text{CO}_2$ veratmen, zum Nachweis dieser Stoffwechselanomalie (22).

5. DIFFERENTIALDIAGNOSE DER GALAKTOSESTOFFWECHSELSTORUNG

Differentialdiagnostisch ist an folgende Krankheiten zu denken (18, 54):

Rh-Erythroblastose

ABO-Unverträglichkeit

Sepsis neonatorum

Angeborene Leberzirrhose

Coeliakie

Pankreasfibrose

Toxoplasmose

Listeriose

Morbus Gaucher

Niemann-Pick'sche Erkrankung

V. Gierke-Syndrom

Lues connata

6. THERAPIE DER GALAKTOSESTOFFWECHSELSTÖRUNG

Entscheidend für die erfolgreiche Behandlung der Galaktoseintoleranz ist der rechtzeitige Therapiebeginn (28, 40, 54, 60). Die Patienten müssen absolut galaktosefrei ernährt werden. Milch und Milchprodukte sind auf jeden Fall zu meiden. Bei der Therapie muß auch auf verborgene Galaktosequellen geachtet werden. Sie liegen in milchzuckerhaltigen Tabletten, Erbsen und Milchbrot (Zwieback). Auch Butter enthält in Spuren Galaktose (18, 20, 40, 48, 59, 69). SCHREIER empfiehlt folgende "Kunstmilch" (59):

Kasein-Kalzium (z.B. Plasmon)	350,0 g
Kochzucker	400,0 g
Margarine	200,0 g
Öl	200,0 g
Nestargel	50,0 g
Vitamin B Komplex	20,0 ml
Vitamin A, z.B. Arovit	20,0 g +
NaCl	17,0 g

CaCO ₃		15,0 g
Ca - Citrat		10,0 g
Eisensulfat		20 mg
Kupfersulfat		2 mg
Aqua dest	ad	10 Liter

Zur Deckung des Eiweißbedarfs hat MOLL eine Diät angegeben (52), die von HOLZEL modifiziert wurde: Der Eiweißgehalt wird aus Eiern bezogen, Rohrzucker und Stärke liefern die Kohlenhydrate, ergänzt wird die Kost durch Margarineerett. Vor Sojamilch wird gewarnt, denn sie enthält Stachyose, welche hydrolytisch in zwei Moleküle Galaktose und je ein Molekül Fruktose und Glukose gespalten wird. Im Stadium der Exsiccose, bei Leberversagen oder bei metabolischer Azidose sind Bluttransfusion und intravenöse Glukose und Elektrolytlösungen angezeigt (28). Die Säuglinge sollen möglichst frühzeitig auf Kleinkindkost umgestellt werden (59). Diätfehler, bzw. der Erfolg der Therapie lassen sich durch wiederholte Kontrollen der Galaktose-1-phosphat-konzentration in den Erythrozyten ablesen (48). Ebenso schwindet nach galaktosefreier Diät innerhalb von 5 - 7 Tagen die Aminoazidurie (28, 60).

Von dem 4. Lebensjahr ab aufgrund der noch anzugebenden Möglichkeiten geringe Galaktosemengen vom Or-

ganismus verwertet werden können, soll die galaktosefreie Diät bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführt werden (59). GLITZELMANN und HADORN fordern die Einhaltung der Diät bis hinein in das Erwachsenenalter (25).

7. PROGNOSE DER GALAKTOSESTOFFWECHSELSTÖRUNG

Die Prognose richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung und hängt vom Zeitpunkt des Therapiebeginns ab. In manchen Fällen konnte trotz frühzeitiger Therapie der letale Ausgang des Leidens nicht verhindert werden (21, 23, 34). Durch rechtzeitig einsetzende Diät können einige Symptome verhütet oder zum Stillstand gebracht werden. Andere, z.B. die Hepatomegalie, verschwinden unter der Behandlung. Katarakte sind im allgemeinen unter der Diät rückbildungsfähig (3, 60). WILSON beobachtete jedoch bei 12 Galaktosämiepatienten nur einmal die Rückbildung des grauen Staars (77). SCHREIER bezweifelt den Einfluß der Therapie auf die weitere normale geistige Entwicklung (59). Auch andere Autoren beschreiben eine deutliche Verzögerung der Gesamtentwicklung trotz galaktosefreier Ernährung ein Jahr nach Therapiebeginn (2). TOWNSEND und

Mitarbeiter fanden bei behandelten Patienten selbst nach jahrelanger Therapie deutlich erniedrigte Intelligenzquotienten (73). Nach SCHREIER reicht eine Schädigung des Gehirns durch Galaktose, bzw. deren Abbau-
produkte von nur wenigen Wochen aus, um die geistige Entwicklung bleibend zu hemmen (59).

BICKEL und Mitarbeiter (8, 9, 10), sowie KOMKOWER und Mitarbeiter (45) beobachteten dagegen nach Ausschaltung der Galaktose aus der Nahrung bei ihren Patienten eine normale statische und geistige Entwicklung. HOLZEL spricht direkt von einer "Korrelation zwischen geistiger Entwicklung und Therapiebeginn" (28). Das EEG liefert keine Hinweise auf die spätere geistige Entwicklung (59).

8. PATHOLOGIE DER GALAKTOSESTOFFWECHSELSTÖRUNG

Entsprechend der klinischen Symptomatologie finden sich charakteristische pathologisch-anatomische Organveränderungen. Die L E B E R (28, 48, 59, 60, 67, 71, 73) erscheint grob- oder feinhöckrig und ist im Endstadium im Sinne einer LAENNEC'schen Zirrrose umgewandelt. Histologisch lassen sich mehrere Stadien der Leberzellschädigung und Bindegewebsproliferation nachwei-

sen. Der Schweregrad der Veränderungen ist abhängig von der Zeitdauer der Erkrankung.

Bei schweren Formen sieht man in den ersten Wochen eine diffuse fettige Degeneration der Leberzellen mit Umwandlung derselben in Siegelringzellen. Polarimetrisch lassen sich große Mengen doppelbrechender Substanzen im Zytoplasma nachweisen. In der Läppchenperipherie proliferieren die Gallengänge. Ihr Lumen ist mit Galle ausgefüllt.

Zwischen der 5. Woche und dem 6. Monat überwiegt eine pseudoglanduläre Umwandlung der Leberzellbalken um die Gallenkanälchen. Das Zytoplasma der umgewandelten Leberzellen enthält kleine Vakuolen, in denen sich feine Gallentröpfchen nachweisen lassen. Auch bilden sich Pseudolobuli, die keine abführenden Gefäße und keine Zentralvene enthalten. Die Sinusoide und die v.Kupfer'schen Sternzellen erscheinen normal.

Nach 6 Monaten nimmt die pseudoglanduläre Umwandlung mit Bindegewebsvermehrung immer größere Ausmaße an, während die fettige Degeneration und Vakuolenbildung immer mehr in den Hintergrund tritt.

Im Finalstadium liegt schließlich das Bild einer Zirrhose vom portalen Typ vor.

ULBRICHT beobachtete einen Fall von Galaktosämie im Erwachsenenalter. Außer den geschilderten Veränderungen fand er im Leberpunktat "eigentümlich ballonierete helle Leberzellen", welche nach längerer Behandlung nicht mehr nachweisbar waren (75).

Die M I L Z ist vergrößert und ihre Konsistenz vermehrt. Histologisch findet sich eine Bindegewebsvermehrung, die durch die portale Stauung erklärt wird (67).

In manchen Fällen finden sich in der N I E R E Zeichen einer Tubulusschädigung mit Vakuolenbildung der proximalen Tubuluszellen. Im erweiterten Lumen erkennt man Zylinder und Kalziumablagerungen. Oft besteht ein perivaskuläres Odem. Die Ursache der Kalziumablagerungen können in einer Osteoporose bei gestörtem Kalziumstoffwechsel gesucht werden (59, 67).

SMETANA und OLEN fanden eine Hypertrophie und Hyperplasie der L A N G E H A N S 'schen I N S E L N. Sie diskutieren dieses Phänomen als kompensatorische Maßnahme der Hypoglykämie (67).

Im Z E N T R A L N E R V E N S Y S T E M sieht man im Nucleus dentatus des Cerebellum und in der Olive zugrundegegangene Nervenzellen mit einer Proliferation der Gliazellen. Weiterhin fallen perivaskuläre Odeme, Schwellungen und Blässe des Groß- und Kleinhirns auf. Auch wurden gelegentlich Veränderungen in der Hirnrinde und den Basalganglien beobachtet (28, 67).

Am A U G E war in etwa der Hälfte aller beschriebener Fälle eine Kataraktbildung nachweisbar (60). Sie wird als Cataracta zonularis, lamellaris, anterior, corticalis und nuclearis beschrieben (28, 58, 77).

Mc AULEY beobachtete streifenförmige Linsentrübungen (3). Die im Tierversuch durch Verfütterung von galaktosereicher Kost erzeugte Katarakt manifestiert sich zuerst im Linsenzentrum. Histologisch sieht man eine Proliferation des Linsenepithels, Degeneration der Linsenfasern und homologes Material unter der Linsenkapsel. Auffällig ist die Unversehrtheit der Linsenfasern in der Äquatorialzone. Ältere Tiere zeigen in charakteristischer Weise einen totalen oder unterbrochenen Kranz von subkapsulären Vakuolen in der Prääquatorialgegend (66).

9. BIOCHEMIE DER GALAKTOSESTOFFWECHSELSTÖRUNG

Die Kenntnis der biochemischen Mechanismen des Galaktosestoffwechsels verdanken wir vor allem LELOIR und KALCKAR (15, 41, 53). Im Darm wird Laktose durch die Beta-Laktosiderase in Glukose und Galaktose aufgespalten. In der Leber wird die Galaktose mit Hilfe der Galaktokinase phosphoryliert. Dieser Schritt ist nach LINNEWEH im Gegensatz zu den anderen Reaktionen nicht reversibel (48). Die Epimerisierung von Galaktose-1-Phosphat in Glukose-1-Phosphat erfolgt in mehreren Schritten:

Zunächst wird Galaktose-1-Phosphat an Uridyl-Diphos-

phat unter Veranlagung eines Glukosemoleküls gekoppelt. Diesen Schritt katalysiert die Galaktose-1-phosphat-uridyl-transferase. Nun wird mit Hilfe des Enzyms Uridyl-diphosphat-galaktose-4-epimerase die an das Dinucleotid gekoppelte Galaktose in Uridin-diphosphat-glukose umgewandelt. Schließlich wird die Glukose als Glukose-1-phosphat aus dem Nucleotid durch die Pyrophosphat-uridyltransferase freigesetzt und kann nun in die Glykolyse eingeschleußt werden. Ausgehend von der Beobachtung eines 2-jährigen Galaktosämiepatienten, dem er mit ^{14}C markierte Galaktose in den Karbonzyklus einschleusen konnte, schloß ISSELBACHER auf einen Nebenweg des Galaktoseabbaus (38). Hierbei kann Galaktose-1-phosphat über Uridin-triphosphat mit Hilfe der Uridyl-diphosphat-galaktose-pyrophosphorylase in Uridin-diphosphat-galaktose umgewandelt werden.

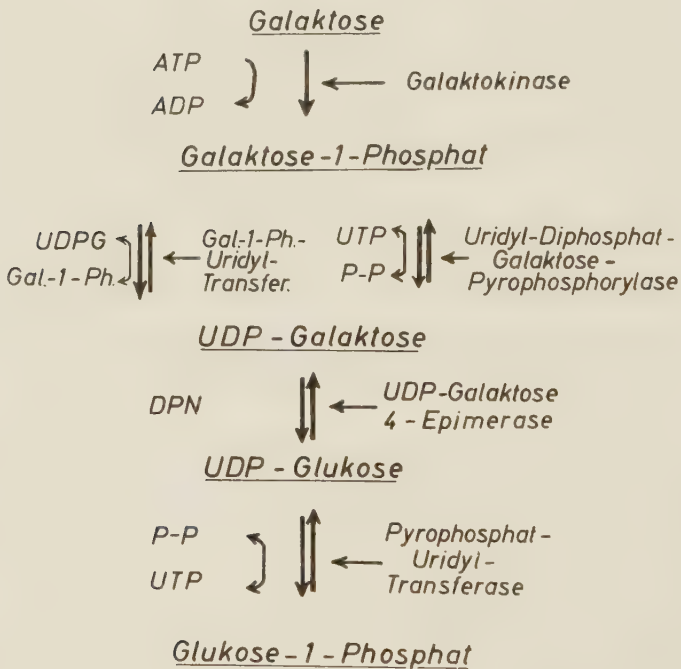
Ein gewisser Galaktoseumsatz erfolgt weiterhin durch direkte Umwandlung von Galaktose-1-phosphat in Galaktose-6-phosphat (36).

Den Abbau der Galaktose mit ihren Nebenwegen zeigt Abbildung 1.

Bei der Galaktosämie kann nun die Galaktose nicht mehr über den aufgezeigten Abbaueweg in die Glykolyse eingeschleußt werden. Zunächst wurde angenommen, daß die im Blut und Gewebe vermehrt gefundene Galaktose die auslösende Ursache der aufgezeigten Gewebsveränderungen sei (12, 13, 17, 33, 39, 49, 73). Es konnte je-

Abb.1

Biochemie des Galaktoseabbaus



doch gezeigt werden, daß die Galaktosämie auf einem Mangel der Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase beruht und sich infolge dessen Galaktose-1-Phosphat anstaut (42). Dies wird durch die Ergebnisse von KUKASHASHI und WAHBA erwartet, die zeigen konnten, daß nur Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase freie Mutanten der K-12 E.Coli Gruppe im Galaktosewachstumsmedium eine Wachstumsstörung mit Anreicherung des Galaktose-1-Phosphates aufweisen (45).

Die Wirksamkeit der Enzyme Galaktokinase, Galaktosepimerase und Pyrophosphat-Uridyltransferase ist bei den Galaktosämiepatienten nicht erniedrigt (37).

Der angehäuften Metabolit Galaktose-1-Phosphat nehmen nun Fermente, welche im weiteren Glukosestoffwechsel als Katalysatoren eine Bedeutung haben (39). Die Enzymaktivitäten der Glukose-6-Phosphatase und Glukose-6-Dehydrogenase sind herabgesetzt (19, 48, 50), und dadurch die Energieversorgung der Zellen in Frage gestellt. Ebenso wird die Zellatmung beeinträchtigt (50, 63). TIMM fand eine Erhöhung der Glykogenkonzentration im Linsenepithel eines an Galaktosämie erkrankten und mit 11 1/2 Wochen verstorbenen Kindes (72). TADA untersuchte bei einem 4-jährigen Mädchen mit angeborener Galaktosämie mittels Leberpunktion papierchromatographisch das Leberzellgewebe auf Galaktose-1-Phosphat. Er fand sie qualitativ vermehrt und diskutierte diese Anhäufung als Ursache für die gleichfalls gerundete

Leberzirrhose vom Typ Laennec (70).

Die bisherigen Ergebnisse lassen sich übersichtlich in einem von STICH angegebenen Schema über die Organisation des Stoffwechsels darstellen (69): Jede Stoffumsetzung steuert ein Enzym. Die Bildung der Enzyme wird durch die Gene unter Zwischenschaltung einer Matrixe induziert. Entsteht ein Stoff D über mehrere Stoffwechselreaktionen (A, B, C) , so müssen entsprechende Gene, Matrizen und Enzyme vorhanden sein (Abbildung 2). Chemisch handelt es sich bei den Enzymen um Verbindungen aus Eiweiß (Apoferment) und einem Coferment. Die Matrizen bestehen aus Ribonucleinsäuren des Plasmas, während die Gene aus Desoxyribonucleinsäuren aufgebaut sind. Besteht ein Gendefekt, so resultiert daraus ein Matrizen- und Enzymdefekt, welcher zu einem entsprechenden Stoffwechselblock führt. Der Stoff, der durch den Enzymmangel nicht weiter umgebaut werden kann, häuft sich im Körper an. Erreicht er eine gewisse Konzentration im Blut, so wird er über die Nieren ausgeschieden und erscheint im Harn. Abbildung 3 zeigt die Enzymstörung der Galaktosämie in einem nach STICH modifizierten Schema. In diesem Zusammenhang sind auch die Untersuchungen von BRANDT und Mitarbeitern interessant. Sie fanden eine signifikante Erhöhung der Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase bei dem Down-Syndrom (11). Genetisch ist das Down-Syndrom als Trisomie des Chromosom 21 definiert.

Abb.2

Schema der Stoffumsetzung (nach Stich)

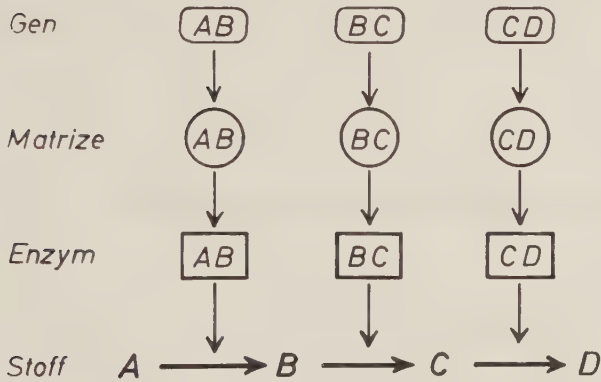
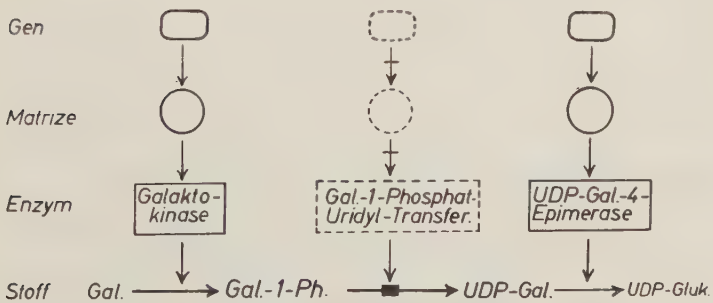


Abb.3

Gestörte Stoffumsetzung bei der Galaktosämie

(modifiziert nach Stich)



Da nun die Galaktosämie eine nach den Erbgesetzen vererbte Krankheit darstellt, könnte man in einem Analogieschluß einen Gendefekt im Chromosom 21 diskutieren.

10. ERBGANG DER GALAKTOSESTOFFWECHSELSTÖRUNG

Nach der heutigen Auffassung wird die Galaktosämie autosomal rezessiv vererbt (20, 28, 35, 59). Die Vermutung dieses Erbganges tauchte bei der Beobachtung auf, daß die Erkrankung häufig bei Geschwister gefunden wurde. Ferner ergaben die in der Literatur beschriebenen Fälle eine gleichhäufige Geschlechtsverteilung, und schließlich wurde eine gehäufte Erkrankungsziffer bei Kindern blutsverwandter Eltern gefunden.

HOLZEL und KOMROWER führten im Jahre 1955 bei den Eltern galaktosämiekranker Kinder einen Galaktosetoleranztest durch. In einem Fall fiel bei beiden klinisch gesunden Elternpaaren der Test pathologisch aus; bei vier anderen Familien zeigte jeweils nur ein Elternteil eine verminderte Galaktosetoleranz (30). MUGH-JONES, NEWCOMB und HSIA wiesen die Anomalieträger durch Bestimmung der Uridyl-Transferaseaktivität in den Erythrozyten nach. Außerdem führten sie eine Galaktosebelastung durch. In einer Familie konnten sie direkt den autosomalen rezessiven Erbgang aufzeigen (35). Der

Großvater zeigte das klinische Bild der leichten Form der Galaktosämie (Galaktosurie, Lebervergrößerung, Katarakt) mit dem entsprechenden Enzymdefekt. Bei 6 seiner klinisch gesunden Kinder fand sich eine verminderte Uridyltransferaseaktivität. Eine dieser heterozygoten Anomalieträger heiratete einen ebenfalls klinisch gesunden heterozygoten Mann. Von 4 Kindern aus dieser Ehe zeigten zwei das klassische Bild der Galaktosämie.

Die heterozygoten Anomalieträger unterscheiden sich von den homozygoten durch die Schwere des Enzymdefekts (25). Die schwere oder leichte Form der Erkrankung findet sich bei den homozygoten Erbtägern (35, 59).

11. PATHOGENESE DES GALAKTOSESTARS

1935 konnten MITCHELL und DODGE bei weißen Ratten experimentell Katarakte erzeugen. Sie gaben den Versuchstieren ein Futtergemisch, das zu 70% aus Laktose bestand. 100% der Versuchstiere zeigten Linsenveränderungen, bei 68% der Ratten wurden beiderseitige reife Katarakte beobachtet (50). Im gleichen Jahr zeigten YUDKIN und ARNOLD, daß die Galaktose die katarakterzeugende Komponente des Milchzuckers ist. Sie stellten nämlich fest,

daß mit der halben Menge Galaktose in der selben Häufigkeit Katarakte auftreten, wie sie bei der Laktoseverfütterung beobachtet wurden. Mit Glukosediat ließen sich keine Linsenveränderungen erzeugen (76).

Für eine diaplacentare Galaktoseübertragung sprechen die Beobachtungen, daß Linsenschäden bei jungen Ratten ebenfalls auftreten, wenn das Muttertier galaktosereich ernährt wird (4). Hierbei genügt schon eine Diät während einer bestimmten Zeit der Schwangerschaft. Auch bei Kaninchen und bei Meerschweinchen wurde der experimentelle Galaktosekatarakt beobachtet, dagegen entwickelte sich beim Hund kein Star (66).

Histochemisch findet sich bei den Ratten in der Linse eine verminderte Aldolase- und Glutathion (reduziert)-Konzentration. Ebenso sinkt der Linsengehalt an löslichem Eiweiß ab. Die Konzentration an Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase bleibt praktisch konstant (44). Die Galaktose-Phosphatkonzentration in der Linsenkapsel beträgt das zwölfwache einer normalen Kapsel (28). Auch ist in der getrübbten Linse der Kalziumgehalt erhöht (31).

LIERMAN konnte bei seinen Untersuchungen an tierischen Augenlinsen zeigen, daß Galaktose-1-Phosphat als Hemmer des Phosphoglukonatshunt wirkt, und so die Linse ihres wichtigsten Kohlenhydratstoffwechselweges beraubt wird (46). HÖRMANN diskutiert die Möglichkeit, daß Galaktose-1-Phosphat einen Einfluß auf die Umwandlung von Brenz-

traubensäure zu Milchsäure ausübt. Diesen Schritt katalysiert die Co-Carboxylase und letztere ist in der Starlinse vermindert. Durch Co-Carboxylasegaben soll sich im Tierversuch die Ausbildung der Galaktosekatarakte verhindern lassen (31), ein Ergebnis, welches von van HEYNINGEN und Mitarbeitern verneint wird (27a). Der Anstieg von Brenztraubensäure nach Galaktosegaben wird auch von anderen Autoren bestätigt (60, 61). Infolge der mangelnden Energieversorgung wird der Aufbau löslicher Proteine beeinträchtigt, ihre Konzentrationen in der Linse nehmen ab, und die Linse beginnt sich zu trüben (59). Auch sammeln sich infolge des Energiemangels die nicht völlig abgebauten Produkte des Kohlenhydratstoffwechsels an. Es kommt zur Schädigung des Linsenepithels und Erhöhung der Permeabilität der Linsenkapsel. Sekundär kann nun Kalzium einwandern, die Linsentrübung schreitet weiter fort (31).

12. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Wir beobachteten zusammen mit der Universitäts-Augenklinik Gießen (Direktor: Professor Dr. w. RAUH) eine erwachsene Patientin mit einer Galaktosämie und einer Galaktosekatarakt. Diese Beobachtung gab den Anlaß zu der vorliegenden Untersuchung, bei der die Frage geprüft werden sollte, ob und wie häufig Kombinationen von Linsentrübung und Galaktosestoffwechselstörung vorkommen.

a) AUSWAHL DER PATIENTEN

Aus dem Krankenblattarchiv der Universitäts-Augenklinik Gießen wurden 91 Kataraktpatienten (42 Frauen und 49 Männer) ausgewählt. Die Patienten waren nicht über 50 Jahre alt, die Katarakte waren ätiologisch ungeklärt, senile Katarakte kamen nicht zur Untersuchung. Die Patienten wurden zur Durchführung des Galaktosämie-tests in die Medizinische Poliklinik der Universitätsklinik Gießen (Direktor: Professor Dr.Th.v.UEXKÜLL) einbestellt.

Von den 91 Patienten erschienen 54 nicht zur Untersuchung. Von ihnen reagierten 51 nicht auf das Anschreiben. Ein Patient war an multipler Sklerose erkrankt, zwei waren inzwischen verstorben. Es kamen also 37 Patienten (14 Frauen und 23 Männer) zur Untersuchung. Bei einem Patienten konnte kein 90-Minutenwert ermittelt werden, so daß 36 Ergebnisse des Galaktosetests zur Auswertung kamen. Das Durchschnittsalter der Versuchsgruppe betrug 27,4 Jahre. Die Alters- und Geschlechtsverteilung der Kataraktpatienten zeigt Tabelle I.

TABELLE I

<u>Alter in Jahren</u>	<u>Anzahl der Patienten</u>	<u>weiblich</u>	<u>männlich</u>
0 - 5	0	0	0
6 - 10	6	3	3
11 - 15	3	2	1
16 - 20	6	0	6
21 - 25	1	0	1
26 - 30	4	0	4
31 - 35	5	2	3
36 - 40	3	2	1
41 - 45	2	0	2
46 - 50	6	4	2

Als Kontrollgruppe dienten 36 galaktosestoffwechselgesunde Mitarbeiter der Medizinischen Poliklinik, Studenten und Patienten, und zwar 12 Frauen und 24 Männer.

In der Kontrollgruppe betrug das Höchstalter ebenfalls 50 Jahre, das Durchschnittsalter 29,9 Jahre.

Kontrollpersonen im Kindes- und Adoleszentenalter standen für diese Untersuchung nicht zur Verfügung. Aus anderen Galaktosestoffwechseluntersuchungen (KOMMEL unveröffentlicht) geht hervor, daß die von v. UEBERALL und MAGNER (74) angegebenen Kriterien der Galaktosebelastung sowohl für Erwachsene als auch für Kinder ab dem 5. Lebensjahr gelten.

b) METHODIK

Die Galaktosebelastung wurde in der von v. OEXHORN und WAGNER (74) angegebenen Weise durchgeführt. Hierbei erhält die nüchterne Untersuchungsperson nach Abnahme des Galaktose-Nüchternwertes im Blut 40,0 Gramm reine Galaktose in 250 ml Tee. Entsprechend dem Vorschlag beider Autoren wurde auf Zwischenbestimmungen verzichtet und der Blutgalaktosegehalt 90 Minuten nach der Belastung bestimmt (74).

c) PRINZIP

Durch Glukoseoxydase wird Glukose zu Glukonsäure oxidiert. Verbleibende Kohlenhydrate geben mit dem Anthrachinon-Derivat Anthron eine Farbreaktion, deren Intensität ein Maß für noch vorhandenen Zucker ist. Unter der Galaktosebelastung sind ca. 97% des verbleibenden Restzuckers Galaktose.

d) DURCHFÜHRUNG

Zu einem ml Aqua bidest wird in ein Testgefäß 0,1 ml Blut pipettiert. Nach kurzem Umschütteln bleibt das Gefäß bis zum Eintritt der Hämolyse ca. zwei Minuten ste-

hen. Dann werden 0,2 ml Glukose-Oxydase-Lösung in Phosphat zugefügt (gut vermischen, Lösung soll an der Glaswand herunterlaufen). Nun Testgefäß mit Gummistopfen schließen und in ein Wasserbad von 37 Grad für 90 Minuten stellen und in Abständen von 20 bis 30 Minuten schütteln. 0,5 ml Bariumhydroxid zufügen. Nach dem Durchmischen 3 bis 4 Minuten stehen lassen, danach 0,2 ml Zinksulfat zugeben, erneut mischen und ca. 2 Minuten stehen lassen. Danach 30 Minuten lang bei ca. 3000 Umdrehungen zentrifugieren und den Überstand erneut 10 Minuten lang zentrifugieren.

5 ml Anthron-Reagens in ein Reagenzglas füllen und in Eiswasser kühlen. Mit einer Vollpipette 1 ml des Überstandes aus dem Zentrifugierröhrchen zu dem Anthron-Reagens geben. Beide Substanzen sorgfältig unter konstanter Kühlung mischen. Gefäße verschließen und in ein siedendes Wasserbad stellen. Nach 4 Minuten Erhitzung unterbrechen und in Eiswasser abkühlen, dann bei Zimmertemperatur bis zum Ablesen stehen lassen (vor direktem Sonnenlicht schützen).

Das Ablesen erfolgt im Spektral-Photometer bei einer Wellenlänge von 620 m μ und einer Schichtdicke von 1 cm.

Galaktosestandard und Leerwert werden in gleicher Weise bestimmt. An Stelle von Blut werden 0,1 ml Standardlösung und 0,1 ml Aqua bidest genommen (65).

Alle Pipetten, Zentrifugierröhrchen und Reagenzgläser wurden am Tage vor der Benutzung in Chromschwefelsäure gereinigt.

e) LÖSUNGEN

- 1) 3,5% KH_2PO_4 (für einige Tage im Eisschrank haltbar).
- 2) Glukose-Oxydase: Boehringer, GOD II (im Eisschrank aufbewahren)
1 mg Glukose-Oxydase in einem ml 3,5% KH_2PO_4 auflösen. (Täglich frisch zubereiten!).
- 3) Bariumhydroxid: $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O} = 0,3\text{n}$ oder 4,73%
- 4) $\text{ZnSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O} = 10\%$
- 5) Galaktosestandard: 100 mg Galaktose auf 100 ml Aqua bidest (im Eisschrank ca. eine Woche haltbar).
- 6) Anthron-Reagens: 1,0 Anthron zu 500 ml konzentrierter H_2SO_4 p.a. (pro Analysisi) geben. Dazu weitere 1000 ml konzentrierte H_2SO_4 p.a. zusetzen und unter Kühlung mit 200 ml Aqua bidest versetzen.

Standardreihe zur Herstellung der Eichlösung:

- | | |
|--|------------|
| 1 ml Galaktosestandard und 4 ml Aqua bidest, davon | |
| 0,1 ml | = 20 mg% |
| 1 ml Galaktosestandard und 1 ml Aqua bidest, davon | |
| 0,1 ml | = 50 mg% |
| 0,1 ml Standard | = 100 mg%. |

Zum Ausschluß einer symptomatischen Galaktosämie wurden noch die folgenden Leberfunktionsprüfungen durchgeführt:

- 1) TAKATA-ARA-Reaktion in der Modifikation nach MANKE/SOMMER (Grenzkonzentration: 80 mg%).
- 2) Thymol-Trübungsreaktion nach Mc LAGAN (pathologisch: über 4,0 Trübungseinheiten).
- 3) Weltmannkoagulationsband, beschrieben in HALLMANN 1960 (pathologisch: von dem 8. Röhrchen ab).
- 4) Gesamteiweiß. Bestimmt mit der Biuretmethode. (normal zwischen 6,0% - 8,0%).
- 5) Elektrophorese nach Angaben von HALLMANN 1960
(Normalwert: Albumine: oberhalb 50 rel.%
Alpha 1 - Globuline: unter 8 rel.%
Alpha 2 - Globuline: unter 11,5 rel.%
Beta - Globuline: unter 13 rel.%
Gamma - Globuline: unter 24 rel.%)
- 6) Bromthaleintest nach ABEL und ROWENTREE. Reagenzien von Merck (als pathologisch galt eine Farbreaktion von mehr als 6% nach 45 Minuten. Auf den 3-Minutenwert wurde auf Vorschlag von SPELLBERG und WALDHRT verzichtet).
- 7) Serumglutamat-Oxalat-Transaminase. Methode und Reagenzien von Boehringer. (Normalwerte: 4-44 Einheiten nach BROWLEWSKI).
- 8) Serumglutamat-Pyrovat-Transaminase. Methode und Reagenzien von Boehringer (Normalwerte: 5-35 Einheiten nach BROWLEWSKI).

9) Gesamt-Bilirubin. bestimmt nach JARDAKOWSKA (normal bis 1 mg%).

Sämtliche Untersuchungspersonen wurden anamnestisch und klinisch untersucht.

Anamnestisch wurde nach früher durchgemachten Erkrankungen, insbesondere Lebererkrankungen, Gelbsucht, Verträglichkeit von fetten Speisen, Oberbauchbeschwerden und Diabetes gefragt.

Klinisch wurde die Leber- und Milzgröße festgelegt, ferner nach einem Plantar- oder Palmar-Erythem gefahndet und weiterhin auf Spider-Lackzunge, Leinwagel, Collateralvenen und Gelbscheinnaut geachtet.

Ein Leberschaden wurde angenommen, wenn bei den Probanden mehr als drei der oben angeführten Kriterien oder Laboruntersuchungen einen positiven Hinweis gaben oder der leberspezifische Bromthaleintest pathologisch ausfiel.

13. ERGEBNISSE DER KLINISCHEN, BIOCHEMISCHEN UND STATISTISCHEN UNTERSUCHUNGEN

In keiner der Anamnesen der Kataraktpatienten fanden sich Angaben über früher durchgemachte Leberkrankheiten

ebenso ließen sich keine Beschwerden erfragen, die auf eine Lebererkrankung hindeuteten. Auch die klinische Untersuchung konnte bei keinem der Probanden einen Hinweis auf eine bestehende Lebererkrankung geben.

In der Kontrollgruppe mußte auf Grund der oben aufgeführten Kriterien bei drei Probanden ein Leberschaden angenommen werden.

Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen sind in Tabelle II und III aufgeführt. Hierbei sind die pathologischen Werte jeweils unterstrichen.

Die statistische Auswertung führte zu folgenden Ergebnissen:

Bei den 36 Kontrollpersonen lag der Nüchterngalaktosewert zwischen 1,0 und 17,5 mg Galaktose / 100 ml Blut. Das arithmetische Mittel dieser Gruppe beträgt 7,96 mg%. Die Standardabweichung 3,94 mg%. 90 Minuten nach der Belastung lagen die Galaktosewerte zwischen 5,0 und 52,5 mg% mit einem Mittelwert von 18,63 und einer Standardabweichung von 11,29 mg%.

Bei den 36 Patienten mit einem jugendlichen Katarakt lagen sowohl die Nüchtern- als auch die 90-Minutenwerte wesentlich höher. Die Nüchternwerte schwankten von 1,0 - 35,0 mg% um einen mittleren Wert von 12,78 bei einer Standardabweichung von 6,21 mg%. Die 90-Minutenwerte lagen zwischen 7,5 und 128 mg%; hier wurde das arithmetische Mittel mit 35,58 und eine Streuung von

Ergebnisse der Galaktosebelastung und des Leberstatus in der Kontrollgruppe

Pat. Nr.	Gal.mg% 0 Min.	Tak.	Thym. Weltm. Bil. Ges.	SGOT	SGPT	Brth.	EW	Album.	Globuline β			y
									a ₁	a ₂	a ₃	
1	9	13	2,4	7	1,46	13,9	7,5	6,0				
2	5,5	12	2,04	6	0,39	19,0	20,0	0	60,8	4,6	5,4	10,0
3	7,5	8,5	1,7	7 1/2	2,2	18,9	9,5	5,5	69,0	2,4	4,8	8,9
4	9,5	8,5	1,68	6 1/2	0,39	16,0	12,1	2,0	62,5	4,1	6,5	7,3
5	7	14	1,32	6	0,70	20,0	13,0	5,0	57,5	5,8	9,2	10,8
6	13	17,5	2,64	6 1/2	0,26	25,0	19,0	1,5	62,0	3,5	4,1	8,6
7	12,5	16	1,56	7	0,70	17,0	8,0	3,0	62,5	3,7	7,5	9,5
8	4	12,5	2,76	7	0,89	23,1	21,9	1,25	66,0	2,8	3,9	10,1
9	5	19,5	2,28	6 1/2	0,33	15,0	7,0	4,0	60,1	3,3	5,7	9,0
10	10,5	15	1,44	6 1/2	0,14	15,0	10,0		59,0	4,5	5,8	6,7
11	8,5	13	0,72	7	0,26	15,0	19,0	3,5	62,5	4,2	7,3	9,4
12	8,5	9,5	0,60	6 1/2	0,26	15,5	16,1	2,0	66,0	3,8	5,7	8,5
13	14	21	0,96	7	0,39	14,7	9,5	2,75	56,4	5,9	8,4	10,1
14	7	11,5	2,28	7	0,46	14,0	12,1		67,1	3,1	4,4	8,1
15	5,5	30	1,44	7	0,46	24,0	17,5	4,5	59,1	2,9	7,3	11,2
16	17,5	21	1,92	6 1/2	0,46	18,0	15,5		65,5	2,6	5,2	11,3
17	7	11,5	1,20	8	0,39	17,0	14,0	4,0	66,3	2,7	3,4	8,4
18	5	34,5	0,72	6	0,26	15,0	12,0	2,0	67,0	3,0	6,2	8,3
19	9	10,5	1,08	6	0,33	16,0	25,0	2,5	56,1	4,9	8,9	10,6
20	10,5	17,5	2,88	6	0,77	14,4	8,3	1,75	63,5	3,8	6,7	9,6
21	0,5	6,5	1,92	7	0,58	14,0	6,0	0,25	61,4	3,7	5,5	8,6
22	3	5,5	0,84	7	0,64	12,0	8,3		66,0	2,3	3,7	7,4
23	2	5	1,80	6	1,15	13,6	10,2	0	62,5	3,8	5,2	6,2
24	5	22,5	2,52	6 1/2	0,53	15,5	14,7	0	63,0	3,3	3,8	9,2
25	3	17,5	1,86	6 1/2	0,46	14,0	12,0	3,5	73,0	2,2	5,4	3,8
26	1	32	3,24	6 1/2	1,08	11,3	5,3	0	64,6	5,3	6,3	9,0
27	9,5	26	2,88	7 1/2	0,64	11,0	5,0	2,75	65,5	3,0	4,0	7,2
28	5	12	5,8	8	2,63	22,7	26,5		62,0	3,0	5,1	9,6
29	12	18	6,48	5	0,53	23,0	40,0	19,75	56,0	2,2	4,6	7,8
30	12	28,5	4,0			15,0	5,0		54,6	5,3	9,1	10,6
31	10	12	1,86	7 1/2	0,33	10,6	7,0	6,4	53,8	3,8	5,5	9,9
32	13,5	35,5	4,0	7	0,53				57,0	4,1	6,6	9,9
33	5	18	0,72	6 1/2	0,26	19,0	31,4	42,1	42,1	4,2	6,3	8,4
34	5	17	0,72	6 1/2	0,26	8,7	7,4	13,25	53,0	5,7	7,1	11,2
35	6	52,5	2,40	7	0,53	13,0	7,0	53,4	53,4	5,4	6,1	12,1
							2,5	6,46	59,0	4,9	6,2	8,5

T A B E L L E III

Ergebnisse der Galaktosebelastung und des Leberstatus bei Kataraktpatienten

Pat. Nr.	Gal.mg ⁵ 0 Min.	Tak.	Thym. Weltm. Bil. Ges.	SGOT	SGPT	Brth.	EW	Album.	a ₁	Globuline a ₂	γ
1	1	100	2,0	6	0,34	15,1	5,3				
2	20	100	1,0	7	1/2 0,40	18,9	8,7				
3	13	100	1,1	7	0,73	26,5	7,6				
4	11,5	100	0,86	7	0,85	15,1	7,7				
5	17	100	1,2	7	0,28	19,7	10,1				
6	13	100	0,85	7	0,85	18,9	8,1				
7	26	100	1,2	6	1/2 0,65	13,2	5,7				
8	11	100	0,5	7	0,33	9,1	5,1				
9	35	100	3,3	7	1/2 0,39	12,9	9,5				
10	10,5	100	0	7	1/2 0,22	20,0	7,2				
11	14	100	2,6	7	1/2 0,67	13,2	9,6				
12	11,5	100	2,5	7	0,85	13,2	5,6				
13	13,5	100	1,2	6	1/2 0,45	18,9	7,6				
14	12,5	100	2,88	7	0,83	25,3	17,6				
15	16	100	2,2	7	1/2 0,28	17,0	9,5				
16	14	100	3,4	6	0,16	11,7	7,9				
17	16,5	100	0,84	7	1/2 0,77	14,4	8,3				
18	9,5	100	5,2	7	1/2 0,78	12,1	7,8				
19	7	100	2,6	6	1/2 0,63	12,1	7,1				
20	12	100	1,35	6	0,50	14,6	7,4				
21	7	100	1,1	6	1/2 0,28	19,3	17,6				
22	10	100	6,5	8	0,67	14,7	12,9				
23	12	100	2,9	7	0,59	14,0	9,1				
24	2	100	1,08	7	1/2 0,70	14,0	8,7				
25	19,5	80	3,5	7	0,22	8,0	5,1				
26	8	100	2,9	6	1/2 0,73	24,6	17,6				
27	16	100	3,9	7	0,79	20,8	14,6				
28	10,5	100	3,9	7	0,79	13,2	9,1				
29	10	100	2,4	7	0,62	20,8	12,5				
30	12	90	6,6	8	0,99	34,0	41,4				
31	12,5	80	8	8	0,85	13,2	12,3				
32	13,5	100	8	8	0,70	18,1	10,4				
33	8,5	100	4,56	7	1/2 0,46	20,0	40,0				
34	20	100	2,5	7	1/2 0,45	16,6	6,8				
35	7,5	100	3,36	7	0,20	16,3	9,0				

31,14 mg% errechnet.

Die Häufigkeitsverteilung der Nüchtern- und 90-Minutenwerte ist aus Abbildung 4 und 5 zu ersennen.

Der Gipfel der Nüchternwerte der Kontrollgruppe liegt bei einem niedrigeren Galaktosewert als in der Kataraktgruppe.

Bei den 90-Minutenwerten in der Kontrollgruppe wurde der mittlere Galaktosewert von 10,65 mg% errechnet. Für die Kataraktgruppe wurde ein mittlerer Galaktosewert von 35,58 mg% 90 Minuten nach der Belastung errechnet. Dieser wert liegt in der Mitte der Verteilung, fällt aber nicht mit dem häufigsten wert zusammen. Es geht vielmehr aus der Darstellung hervor, daß etwa 35% aller Kataraktpatienten um einen wert von 10 - 19,5 mg% schwanken, 15% aber werte von 60 mg% und mehr aufweisen.

Aus dem bisher Gesagten geht hervor, daß die Kataraktpatienten eindeutig häufiger höhere Galaktosewerte zeigen als die augengesunden Kontrollpersonen.

Es ergab sich nun die Frage, wo die Grenze der als normal anzusehenden Galaktosewerte gesetzt werden soll. Dazu wurde von folgender Überlegung ausgegangen: Sind die Galaktosewerte normal und symmetrisch um einen mittleren Wert verteilt, so kann der Bereich abgegrenzt werden, innerhalb dessen mit einer bestimmten Wahrschein-

Abb. 4

Häufigkeitsverteilung der Nüchterngalaktosewerte
bei Kataraktpatienten und der Kontrollgruppe

100% = 36 Fälle d. Kataraktpat.

100% = 36 Fälle d. Kontrollgruppe

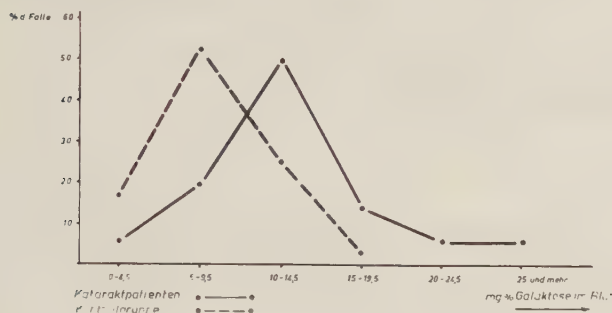
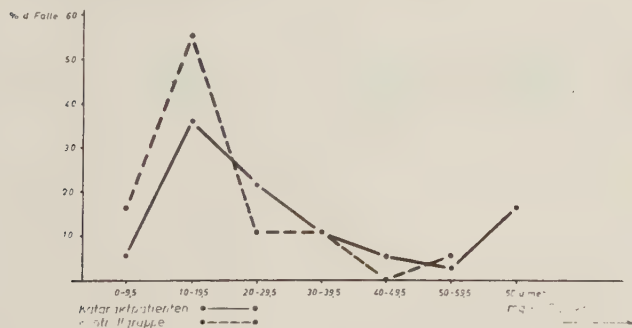


Abb. 5

Häufigkeitsverteilung der 90-Minuten-Galaktosewerte
bei Kataraktpatienten u. der Kontrollgruppe

100% = 36 Fälle d. Kataraktpat.

100% = 36 Fälle d. Kontrollgruppe



lichkeit alle Werte der Stichprobe verteilt sind. Diese Voraussetzung trifft für die Nüchternwerte der Kontrollgruppe zu (Abbildung 4). Für die vorliegende Untersuchung wurde der 95%-Vertrauensbereich gewählt, das heißt, alle Werte, die innerhalb des errechneten Normbereichs liegen, können mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% als normal angesehen werden.

Die einzelnen Meßwerte sind in Einheiten der Standardabweichung mit $N - 1$ Freiheitsgraden t-verteilt.

Somit ergibt sich der Vertrauensbereich aus

$\bar{x} \pm t_{0,05} \cdot s$. Für die Nüchternwerte der Kontrollgruppe heißt das: Mittelwert $7,69 \pm 2,03 \cdot 3,94$ ist der Bereich, innerhalb dessen normale Werte mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% erwartet werden können. Die obere Grenze der normalen Nüchternwerte liegt bei 15,69 mg%.

Für die 90-Minutenwerte liegt der normale Bereich in den Grenzen: Mittelwert $18,63 \pm 2,03 \cdot 11,29$, wobei die obere Grenze des Normalbereichs bei 41,54 mg% liegt.

Tabelle IV zeigt, wieviel Werte in beiden Gruppen oberhalb des angegebenen Normbereichs liegen.

Tabelle IV

	Katarakt- gruppe	Kontroll- gruppe
path.Nüchternwerte	9	1
path. 90-Minutenwerte	9	2
path. Nüchtern- + 90-Min.-W.	3	0
path. Gal.-Werte insgesamt	15	3

Verteilung der pathologischen Galaktosewerte in der Katarakt- und Kontrollgruppe.

Es kann statistisch über den Chi-Quadrat-Häufigkeitstest geprüft werden, ob das Auftreten erhöhter Galaktosewerte in der Kataraktgruppe gesichert ist.

Es ergab sich, daß die Irrtumswahrscheinlichkeit für das Auftreten erhöhter Nüchternwerte in der Kataraktgruppe kleiner als 0,01 war; die Irrtumswahrscheinlichkeit für das Auftreten erhöhter Galaktosewerte 90 Minuten nach der Belastung betrug weniger als 0,05.

Faßt man alle pathologischen Galaktosewerte zusammen

und vergleicht ihr Vorkommen gegen das Vorkommen normaler Werte, so haben in der Kataraktgruppe 15 und in der Kontrollgruppe 3 Personen pathologische Galaktosewerte (Tabelle IV). Somit haben 21 Patienten der Kataraktgruppe und 33 der Kontrollgruppe normale Werte. Der hierfür errechnete Chi-Quadrat-Wert ergab 10,66. Dieser Wert sagt aus, daß mit einer Wahrscheinlichkeit von über 99,9% die untersuchten Kataraktpatienten häufiger erhöhte Galaktosewerte haben als die Kontrollgruppe.

Vergleicht man die 9 pathologischen 90-Minutenwerte in der Kataraktgruppe mit den 2 pathologischen 90-Minutenwerten in der Kontrollgruppe, so zeigt der Chi-Quadrat-Test, daß mit einer Wahrscheinlichkeit von über 97,5% die Kataraktpatienten häufiger erhöhte 90-Minutenwerte als die Kontrollgruppe aufweisen.

Um eine symptomatische Galaktosämie auszuschließen, wurde weiterhin geprüft, bei wievielen Patienten erhöhte Galaktosewerte mit einem pathologischen Ausfall einer oder mehrerer Leberfunktionsproben verbunden sind.

Betrachtete man die Ergebnisse der durchgeführten Leberfunktionsproben und vergleicht die Häufigkeit ihres pathologischen Ausfalls in Kontroll- und Kataraktgruppe, so ließen sich keine Unterschiede für folgende Le-

berfunktionsproben nachweisen:

Takata, Thymol, Weltmann, Bromthalein, SGOT, SGPT und Elektrophorese. Fünf pathologische Bilirubinwerte gegen 0 in der Kataraktgruppe ergeben einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeitsverteilung. Da jedoch diese pathologischen Werte nur bei Augengesunden mit normalen Galaktosebelastungsproben vorkommen, konnte in diesen Fällen ein Zusammenhang zwischen pathologischen Galaktosewerten und pathologischen Leberfunktionsproben nicht festgestellt werden.

In Tabelle V ist die Häufigkeit der Kombinationen zwischen normalen und pathologischen Galaktosewerten und normalen und pathologischen Leberfunktionsproben dargestellt.

Tabelle V

	Galaktose path.		Galaktose norm.	
	kat.-Gr.	kontr.-Gr.	kat.-Gr.	kontr.-Gr.
Leberfunktionsproben normal	12	3	17	23
Leberfunktionsproben patholog.	3	0	4	10

Kombination von normalen und pathologischen Galaktosewerten mit normalen und pathologischen Leberfunktionsproben in der Katarakt- und Kontrollgruppe.

Da jedoch für die Diagnose "Leberkrank" die oben aufgeführten Kriterien erfüllt sein müssen, konnte bei keinem der untersuchten Personen mit einem pathologischen Galaktosewert ein Leberschaden angenommen werden. Es kann daraus geschlossen werden, daß das Auftreten pathologischer Galaktosewerte in keinem Zusammenhang mit den beobachteten pathologischen Ausfällen der Leberfunktionsproben steht.

Die folgende Aufstellung faßt die statistischen Ergebnisse zusammen:

- 1) Vertrauensbereich von 95% der Nüchterngalaktosewerte in der Kontrollgruppe:

$$\bar{x} \pm t_{0,05} \cdot s = 7,69 \pm 2,03 \cdot 3,49 = 15,69 \text{ mg\%}$$

- 2) Vertrauensbereich von 95% der 90-Minuten-Galaktosewerte in der Kontrollgruppe

$$\bar{x} \pm t_{0,05} \cdot s = 18,63 \pm 2,03 \cdot 11,29 = 41,54 \text{ mg\%}$$

Dabei bedeuten: $\bar{x}$: Mittelwert

s : Standardabweichung

- 3) Von 36 Kontrollpersonen hat 1 Patient einen pathologischen Nüchternwert.
- 4) Von 36 Kontrollpersonen haben 2 Patienten einen pathologischen 90-Minutenwert.
- 5) Von 36 Kontrollpersonen haben 0 Patienten einen pathologischen 90-Minutenwert und Nüchternwert.

- 6) Von 36 Kataraktpatienten haben 9 Patienten einen pathologischen Nüchternwert.
- 7) Von 36 Kataraktpatienten haben 9 Patienten einen pathologischen 90-Minutenwert.
- 8) Von 36 Kataraktpatienten haben 3 Patienten einen pathologischen 90-Minutenwert und pathologischen Nüchternwert.
- 9) Vergleich der Nüchternwerte beider Gruppen nach dem t-Test:
Differenz der Standardabweichungen:

$$s_{\text{diff}} = \sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}} = 1,22$$

$$t\text{-Wert} = \frac{\text{Differenz der Mittelwerte}}{\text{Standardabweichung der Differenz}} = 4,17$$

$$p < 0,001$$

- 10) Die 90-Minutenwerte lassen sich auf Grund ihrer Verteilung nicht nach dem t-Test vergleichen.
- 11) Vergleich der pathologischen Nüchternwerte beider Gruppen nach dem Chi-Quadrat-Test: $p < 0,01$
- 12) Vergleich der pathologischen 90-Minutenwerte nach dem Chi-Quadrat-Test: $p < 0,025$

13) Vergleich des biochemischen Leberstatus beider
Gruppen nach dem Chi-Quadrat-Test:

a) Takata-Reaktion:	$p > 0,1$, d.h.:	es besteht kein signifikanter Unterschied.
b) Thymol-Trübungstest:	$p > 0,1$, d.h.:	"
c) Weltmann-Probe:	$p > 0,1$, d.h.:	"
d) Brommalein-Test:	$p > 0,05$, d.h.:	"
e) SGOT:	$p > 0,1$, d.h.:	"
f) SGPT:	$p > 0,1$, d.h.:	"
g) Albumine:	$p > 0,1$, d.h.:	"
h) Alpha ₁ -Globuline:	$p > 0,1$, d.h.:	"
i) Alpha ₂ -Globuline:	$p > 0,1$, d.h.:	"
k) Beta -Globuline:	$p > 0,1$, d.h.:	"
l) Gamma -Globuline:	$p > 0,1$, d.h.:	"
m) Gesamtelektrophorese:	$p > 0,1$, d.h.:	"
n) Gesamtbilirubin:	$p < 0,025$, d.h.:	es besteht ein signifikanter Unterschied; die pathologischen Werte liegen jedoch in der Kontrollgruppe.

14. DISKUSSION

Die Ergebnisse haben gezeigt, daß ein erheblicher Prozentsatz der untersuchten Patienten mit einem jugendlichen Katarakt entweder einen pathologischen Galaktose-Nüchtern-wert oder einen pathologischen Ausfall der oralen Galaktosebelastung zeigen. Eine Beziehung zwischen dem Ausmaß der Galaktosestoffwechselstörung und dem Zeitpunkt des Auftretens der Linsentrübung konnte nicht gefunden werden. Ebenso wurde kein Zusammenhang zwischen pathologischen Galaktosewerten und Katarakt-morphologie festgestellt. Betrachtet man die Verteilung der pathologischen Galaktosewerte in den Altersgruppen, so sieht man eine relative Häufung bei den jugendlichen Patienten zwischen 1 und 20 Jahren, und bei den Patienten zwischen 41 und 50 Jahren (Abbildung 6). Berücksichtigt man jedoch das Alter, in dem die Linsenveränderungen zum erstenmal festgestellt wurden, und vergleicht hierzu die Häufigkeit der pathologischen Galaktosewerte, so ergibt sich, daß überwiegend jugendliche Patienten im Alter von 0 - 20 Jahren die Galaktosestoffwechselstörung aufweisen (Abbildung 7). Zwar wurden die Galaktosebelastungen teilweise etliche Jahre nach Kataraktbeginn durchgeführt, aber da während dieser Zeit bei keinem der Patienten ein begründeter Verdacht auf eine symptomatische Galaktosestoffwechselstörung (Leberschaden) bestand, kann angenommen werden,

Abb.6

Verteilung der pathologischen Galaktosewerte in den Altersgruppen
bezogen auf die Gesamtzahl der untersuchten Patienten

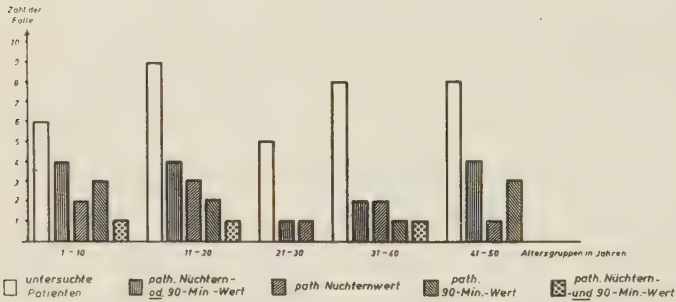
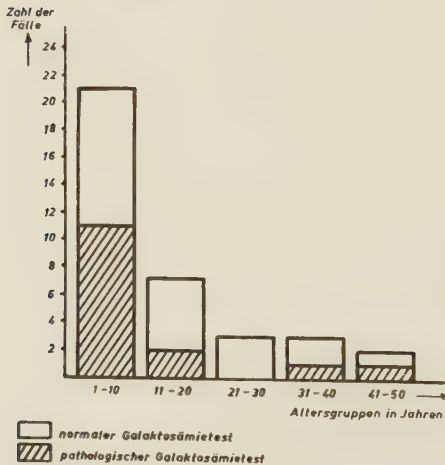


Abb.7

Verteilung der pathologischen Galaktosewerte
aufgeteilt nach Altersgruppen bezogen auf
den Zeitpunkt des Kataraktbeginns



daß die Zuckerstoffwechselstörung schon beim Auftreten der Linsenveränderung bestand.

Für die Erklärung dieses Zusammenhanges bietet sich folgende Hypothese an: Bei den Patienten staut sich infolge einer verminderten Uridyl-Transieraseaktivität Galaktose-1-Phosphat im Gewebe an. Bevorzugt werden diejenigen Organe betroffen, die infolge mangelnder Blutversorgung nur anaerob Galaktose abbauen können. Ein solches Organ ist die Linse. Es wird nun durch Galaktose-1-Phosphat die Umwandlung der Brenztraubensäure in Milchsäure gehemmt. Hieraus resultiert eine Drosselung des Phosphoglukonatshunts mit einer Beeinträchtigung der Energieversorgung der Linse. Infolge der mangelnden Energieversorgung kommt es zu einer verminderten Synthese bestimmter, für die Durchsichtigkeit der Linse notwendiger Proteine. Andererseits schädigen die angestauten Stoffwechselprodukte das Linsenepithel, so daß Kalzium einwandern kann. Alle diese Veränderungen führen zur Linsentrübung.

Die Frage, warum keine anderen der bei Galaktosestoffwechselstörungen bekannten organischen Veränderungen angetroffen wurden, läßt sich durch die Annahme beantworten, daß bei den untersuchten Patienten mit pathologischen Galaktosewerten die Stoffwechselstörung so gering war, daß eben nur das empfindlichste Organ, die Linse, betroffen wurde.

15. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden Klinik, Biochemie und Pathologie der Galaktosämie erörtert.

36 Patienten mit jugendlichem Katarakt wurden auf eine Galaktosestoffwechselstörung untersucht. Bei 9 Patienten fiel der Galaktosebelastungstest pathologisch aus, drei von ihnen hatten außerdem pathologische Galaktose-Nüchtern-werte. Bei 6 der 36 Patienten wurde eine Erhöhung der Galaktose-Nüchtern-werte gesehen, jedoch fiel bei ihnen die Galaktosebelastung normal aus.

Es wird daraus geschlossen, daß die Kataraktbildung bei diesen Patienten die Folge einer latenten Galaktosämie ist.

16. LITERATURVERZEICHNIS

1. ANDERSON, E.P., KALCKAR, H.M., KURAHASHI, K. and
ISSELBACHER, K.J.:
A Specific Enzymatic Assay for the Diag-
nosis of Congenital Galactosemia.
J. Lab. a. clin. Med. (Am.) 50:469 (1957)
2. ARTHURTON, M.W. and MEADL, B.W.:
Congenital Galactosaemia.
Brit. med. J. 2 : 618 (1954)
3. Mc AULEY, F.D.:
Cataracts in Galactosaemia.
Brit. J. Opthalm. 36:1380 (1953)
4. BANNON, S.L., HIGGINBOTTOM, R.M., Mc CONNEL, J.M. and
KAAN, H.W.:
Development of Galactose Cataract in
Albino Rat Embryo.
Arch.Ophthalm. (Am.) 33:224 (1954)
5. SEADLE, G.W.:
Biochemical Genetics.
Chem.Rev. 37 : 15 (1945)
6. BELL, L.S., BLAIR, W.C., LINDSAY, S. and WATSON, S.J.:
Lesions of Galactose Diabetes.
Arch. Path. (Am.) 4 : 393 (1950)
7. BETKE, K., BALZ, A. und MAAS, U.:
Utilisation von Galaktose durch Erythro-
zyten menschlicher Neugeborener.
Z. Kinderhk. 84 : 226 (1960)
8. BICKEL, H.:
Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten.
Mschr. Kinderhk. 109 : 510 (1961)
9. BICKEL, H. and HICKMANS, E.M.:
Paper Chromatographic Investigations on
the Urine of Patients K.T. an K.R.
Arch. Dis. Childh. 27: 348 (1952)
10. BICKEL, H. and THURSBY-PELHAM, D.C.:
Hyperamino - aciduria in Lignac-Franconi
Disease in Galactosaemia and in Obscure
Syndrome.
Arch.Dis.Childh. 29 : 224 (1945)

11. BRANDT, N.J., FRØLAND, A., MIKKELSEN, M., NIELSEN, A.
and TOLSTRUP, N.:
Galactosaemia Locus and the Down's
Syndrome Chromosome.
Lancet 5 : 700 (1963)
12. BRAY, P.T., ISAAC, R.J. and WATKINS, A.G.:
Galactosaemia.
Arch.Dis.Childh. 27 : 341 (1952)
13. BRUCK, E. and RAPOPORT, S.:
Galactosemia in an Infant with Cataracts.
Amer. J.Dis.Childh. 70 : 267 (1945)
14. BUTENANDT, A.:
Biochemie der Gene und Genwirkungen.
Naturw. 40 : 91 (1953)
15. CAPRUTTO, R., LELOIR, L.F., CARDINI, C.E. and
PALADINI, A.C.:
Isolation of the Coenzyme of the Galacto-
se Phosphat-Glucose Phosphate Transfor-
mation.
J. biol. Chem. (Am.) 184 : 333 (1950)
16. COLLIP, P.J. and DONNEL, G.N.:
Galactosämia Presenting with Gangrene.
J. Pediatr. (Am.) St.Louis 54:363 (1959)
17. CUSWORTH, D.C., DENT, C.E. and FLYNN, F.V.:
Amino-aciduria in Galactosaemia.
Arch. Dis.Childh. 50:150 (1955)
18. CYVIN, K.B.:
Galaktosemi.
Tskr. Norsk. Laegeforen. 83 : 359 (1963)
19. DAY, P.L.:
Blood sugar in rats rendered Cataractous
by Dietary Procedures.
J. Nutrit. (Am.) 12 : 395 (1963)
20. van der DRISCHÉ, A.:
Oxidation of Carbon-14-Labelled Galactose
by Subjects with Congenital Galactosemia.
Science 136 : 150 (1962)
21. EDMONDS, A.M., HENNINGER, G.R. and CROOKS, R.:
Galactosemia. report of a Case with
autopsy.
Pediatrics 10 : 40 (1952)

22. EGGERMONT, E. et HERS, H.G.:
Une nouvelle méthode de détection de la
galactosémie congénitale.
Clin. Chim. Acta 7 : 437 (1962)
23. FOX, E.G., FYFE, W.M. and MOLLISON, A.W.:
Galactose Diabetes.
Brit. med. J. 1 : 245 (1954)
24. GARROD, A.E.:
Inborn Errors of Metabolism.
Frowde, Hodder and Stoughton, Oxford 1909
25. GITZELMANN, R. und HADORN, B.:
Zur biochemischen Genetik der Galaktosämie.
Helv. Paediatr. Acta 16 : 1 (1961)
26. GÖPPERT, F.:
Galaktosämie nach Milchezuckerabgabe bei
angeborenen, familiären chronischen Leber-
leiden.
Berl. klin. wscrh. 58 : 799 (1908)
27. HALDANE, J.B.S.:
The Biochemistry of Genetics.
Allan and Unwin, London 1954
- 27a. van HEYNINGEN, R., PIRIE, A. and BLACKWELL, J.:
Effect of co-carboxylase on the development
of galactose cataract in rats.
Brit. J. Ophthalm. 39 : 37 (1955)
28. HOLZEL, A., KOMROWER, G.M. and SCHWARZ, V.:
Galactosaemia.
Mod. Probl. Paediatr. 3 : 359 (1957)
29. HOLZEL, A.: Some Aspects of Galactosaemia.
Mod. Probl. Paediatr. 4 : 388 (1959)
30. HOLZEL, A. and KOMROWER, G.M.:
A Study of the Genetics of Galactosaemia.
Arch. Dis. Childh. 30 : 155 (1955)
31. HÖRMANN, E.:
Über die Pathogenese des Milchezuckerstars
der weißen Ratte.
v. Graefes Arch. f. Ophthalm. 154 : 561 (1954)
32. HSIA, D.Y.:
Inborn Errors of Metabolism.
Year Book Publication, Chicago 1959
33. HSIA, D.Y. HSIA, H.H., GREN, S., KAY, M. and GELLIS,
S.S.:
Amino-aciduria in Galactosemia.
Amer. J. Dis. Childh. 88 : 458 (1954)

34. HUDSON, P., IRELAND, J.T., OCKENDEN, G.B. and WHITE-JONES, R.H.:
Diagnosis and Treatment of Galactosaemia.
Brit.med.J. 1 : 242 (1954)
35. HUGH-JONES, K., NEWCOMB, A.L. and HSIA, D.Y.:
The Genetic Mechanism of Galactosaemia.
Arch. Dis. Childh. 35 : 521 (1960)
36. INOUE, T., TANNENBAUM, M. and HSIA, D.Y.:
Identification of Galactose-6-Phosphate
in Galactosaemic Erythrocytes.
Nature (Brit.) 192 : 67 (1962)
37. ISSELBACHER, K.J., ANDERSON, E.P., KURAHASHI, K. and KALCKAR, H.M.:
Congenital Galactosemia, a Single Enzymatic
Block in Galactose Metabolism.
Science 123 : 635 (1956)
38. ISSELBACHER, K.J.:
Evidence for an Accessory Pathway of
Galactose Metabolism in Mammalian Liver.
Science 126 : 652 (1957)
39. JOHNS, D.:
Galactosemia. An Usual Case of Neonatal
Jaudice.
Amer. J. Dis. Childh. 85 : 578 (1953)
40. JONES, A. and LEAK, D.:
The Treatment of Congenital Galactosemia.
Arch. Dis. Childh. 34 : 307 (1959)
41. KALCKAR, H.M., BRAGANCA, B. and MUNCH-PETERSEN, A.,:
Uridyl-Transferases and the Formation of
Uridine Diphosphogalactose.
Nature (Brit.) 172 : 1038 (1953)
42. KALCKAR, H.M., ANDERSON, E.P. and ISSELBACHER, K.J.:
Galactosaemia, a Congenital Defect in
Nucleotid Transferase.
Biochim. et. Biophys. Acta 20 : 262 (1956)
43. KOMROWER, G.M., SCHWARZ, V., HOLZEL, A. and GOLDBERG, L.:
Clinical and Biochemical Study of Galactosaemia; Possible Explanation of Nature of Biochemical Lesion.
Arch. Dis. Childh. 31 : 254 (1956)

44. KORC, J.:
Galactosemia clinica y experimental.
Aspectos bioquimicos.
Ministerio de Instrucción Publica y Previsión
Social,
Montevideo 1963
45. KURASHASHI, K. and WAHBA, A.J.:
Interference with Growth of Certain
Escherichia Coli
Mutants by Galactose.
Biochim. et Biophys. Acta 30 : 298 (1958)
46. LERMAN, S.:
Carbohydrate Metabolism in the Experimental
Galactose Cataract.
Nature (Brit.) 184 : 1406 (1959)
47. LINDEMANN, R.D., GINN, H.E., KALBFLEISCH, J.M. and
SMITH, W.O.:
Effect of Galactose on Urinary Electrolyte
Excretion in Man.
Proc.Soz. exper. Biol. a. Med.(Am.)
115 : 264 (1964)
48. LINNEWEL, F.:
Erbliche Stoffwechselkrankheiten; 1
Urban und Schwarzenberg. München-Berlin 1962
49. MELLINKOFF, S., ROTH, B. and Mc LAGGAN, J.:
Galactosemia with Hepatic Damage; Report
of a Case in Infant with Recovery.
J. Pediatr. (Am.) 27 : 338 (1954)
50. MITCHELL, H.S. and DODGE, W.M.:
Cataract in Rats Fed on High Lactose Rations.
J. Nutrit. (Am.) 9 : 37 (1935)
51. MITCHELL, H.S.:
Cataract in Rats Fed on Galactose.
Proc.Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.)
32 : 971 (1935)
52. MOLL, L. und STRANSKY, E.:
Über die milchlose Diät bei Ernährungs-
störungen im Säuglingsalter.
Jb. Kinderh. 100 : 3 (1923)
53. MUNCH-PETERSEN, A., KALCKAR, H.M., CUTULO, E. and
SMITH, E.B.:
Uridyl-Transferases and the Formation of
Uridine Triphosphate.
Nature (Brit.) 172 : 1037 (1953)

54. NATZSCHKA, J. und WERNER, E.:
Galaktoseintoleranz beim Neugeborenen.
Dtsch. med. Wschr. 21 : 1023 (1964)
55. NEWMAN, C.:
Galactosemia Presenting with Gangrene of
the Right Foot.
Proc. Roy. Soc. Med., Lond. 48 : 336 (1955)
56. PENNINGTON, J. and FRANKERED, T.A.J.:
The Effects of Galactosemia on Intermediary
Metabolism in Red Cells.
Mod. Probl. Pediatr. 4 : 420 (1959)
57. v.KEUSS, A.:
Zuckerausscheidung im Säuglingsalter.
Wien. med. Wschr. 58 : 799 (1908)
58. SCHRADER, K.E.:
Morphologie und Pathologie der experimen-
tellen Xylose-Cataract.
v. Graefes Arch. f. Ophthalm.
163 : 422 (1961)
59. SCHREIER, K.:
Die angeborenen Stoffwechselanomalien; 1
Georg Thieme, Stuttgart 1963
60. SCHREIER, K., ACKER, R. und HENCKEL, H.:
Über die Galaktosämie.
Z. Kinderhk. 97 : 666 (1957)
61. SCHREIER, K.:
Die Brenztraubensäure und ihr Stoffwechsel.
editio Comtor, Aulendorf 1956
62. SCHWARZ, B.:
A Simplified Diagnostic Test for
Galactosemia.
J. Labor. a. clin. Med. (Am.)
56 : 483 (1960)
63. SCHWARZ, V., GOLDBERG, L., KOMROWER, G.M. and
MOLZEL, A.:
Some Disturbances of Erythrocyte Meta-
bolism in Galactosemia.
Biochem. J. (Brit.) 62:34 (1956)
64. SCHWARZ, V., MOLZEL, A. and KOMROWER, G.M.:
Laboratory Diagnosis of Congenital
Galactosaemia at Birth.
Lancet Jan. (1958) S. 24
65. SCHWARZ, V., WELLS, A.R., MOLZEL, A. and
KOMROWER, G.M.:
A Study of Genetics of Galactosaemia.
Ann. human Genet., London 25:179 (1961)

66. SEGAL, S. and BERNSTEIN, H.:
Observations on Cataract Formation in
the newborn
offspring of rats fed a high-galactose Diet.
J. Pediatr. (Am.) 62 : 363 (1963)
67. SMETANA, H.F. and OLSEN, E.:
hereditary galactose Disease.
Amer.J. clin. Patn. 28 : 3 (1962)
68. SØNDERGAARD, G.:
Micro-method for Determination of blood
Galactose by Means of Glukose Oxidase
(Notatin) and Anthrone.
Scand.J.Clin. a. Lab. Investig.
10 : 203 (1958)
69. STICH, H.:
Angeborene Stoffwechselstörungen und
Stoffwechselkrankheiten.
Internist 7 : 299 (1960)
70. TADA, K.:
Demonstration of an Accumulation of
Galactose-1-phosphate in the liver from
Congenital Galactosemia.
Tohoku J. exper. Med. (Jap.) 78:1 (1962)
71. TANNHAUSER, S.J. und ZOLLNER, N.:
Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoff-
wechselkrankheiten; 2
Georg Thieme, Stuttgart 1957
72. TIMM, G.:
Zur histochemie der Linse bei seltenen
erblichen Enzymopatnien des Kohlenhydrat-
stoffwechsels.
Klin. Mbl. Augenhk. 142: 842 (1964)
73. TOWNSEND, R.H., MASON, R.H. and STRONG, F.D.:
Galactosemia and its relation to
Laennec's Cirrhosis.
Pediatrics 7 : 760 (1951)
74. von UEXKÜLL, Th. und WAGNER, R.H.:
Der Galaktosammetest als Leberfunktions-
probe.
Münch. med. wscrh. 23 : 1593 (1963)

75. ULBRICHT, J.:

Galaktosämie mit Leberschädigung als
Enzymdefekt bei Erwachsenen.
Med.welt 27 : 1486 (1965)

76. WAGNER, R. P. and MITCHELL, H.K.:

Genetics and Metabolism.
John Wiley and Sons, New York 1955

77. WILSON, J.A. and DONNEL, G.N.:

Cataracts in Galactosemia.
Arch. of Ophthalm. (Am.) 60 : 215 (1958)

78. YUDKIN, A.M. and ARNOLD, C.H.:

Cataracts Produced in Albino Rats on a
ration
Containing on high Proportion of Lactose or
Galactose.
Arch. Ophthalm. (Am.) 14 : 960 (1935)

Für die Anregung zur vorliegenden Arbeit
und die freundliche Unterstützung bei auf-
tretenden Fragen danke ich

Herrn Prof.Dr.med. Thure v. Uexküll

und

Herrn Dr.med. Karl Rommel.

LEBENS LAUF

Am 28. Dezember 1939 wurde ich, Klaus Cramer, als erstes Kind des Arztes Dr.med. Erich Cramer und seiner Ehefrau Ilse, geb. Schött in Wiesbaden geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Fellingshausen und Rodheim-Bieber Kreis Wetzlar wurde ich mit 10 Jahren in das Alte-Realgymnasium in Gießen aufgenommen. Dort bestand ich am 7. März 1960 das Abitur.

Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1960 an der Justus Liebig-Universität Gießen. Am 24. Oktober 1962 bestand ich in Gießen die ärztliche Vorprüfung. Während der klinischen Semester studierte ich in Innsbruck und in Gießen. Hier in Gießen möchte ich im Wintersemester 1965/66 das Medizinische Staatsexamen ablegen.

FOTO-DRUCK

H. Gahmig · Graph. Anstalt · 63 Gießen · Klinikstraße 21 · Telefon 78546

FOTO-DRUCK

H. Gahmig · Graph. Anstalt · 63 Gießen · Klinikstraße 21 · Telefon 78546